Über den Abbau von Purin-Nukleosiden zu Harnsäure nach parenteraler Zufuhr beim gesunden Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde genehmigt von der medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.



BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Von

Dr. phil. **Julius Rother**

aus Liegnitz.

28. 10.
Tag der Promotion: ~~20. Juli~~ 1920.

Freiburg i. B.

C. A. Wagner, Buchdruckerei A.-G.

1920.

Referenten:

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.
Prof. Dr. Brugsch.

Sonderabdruck aus Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 110. Band (1920).

Aus dem Laboratorium der II. med. Klinik der Charité in Berlin.
Direktor Geh. Rat Prof. Dr. F. Kraus.

Thannhauser[1]) faßt seine Anschauungen über den intermediären Purin-Stoffwechsel beim gesunden und gichtkranken Menschen wie folgt zusammen: „Beim Gesunden kreisen wahrscheinlich als Stoffwechselzwischenprodukte des Nuklein-Stoffwechsels die Purine bei ungespaltener Purin-Zuckerbindung als Nukleotide oder Nukleoside in molekularer Lösung. Die Harnsäure dürfte, sobald sie aus diesen Komplexen abgespalten ist, sofort als Stoffwechselendprodukt zur Ausscheidung gelangen, wodurch das Niveau des Blutharnsäurespiegels normalerweise auf niedrigen Werten gehalten wird. Beim Gichtkranken hingegen wird zwar die Harnsäure auf die gleiche Weise aus den Nukleosiden gebildet, sie kann aber durch die Niere infolge der Störung der Harnsäureausscheidung aus dem Körper nur wenig oder ungenügend in den Urin sezerniert werden."

Zum experimentellen Belege dienten Thannhauser[1])

---

[1]) S. J. Thannhauser, Über den chemischen Aufbau des Nukleinsäure-Moleküls und seine Veränderungen im Stoffwechsel des Menschen. Habilitationsschrift. München 1917, S. 41.

[2]) Vgl. auch S. J. Thannhauser und A. Bommes, Diese Zeitschrift Bd. 91, S. 336 (1914).

die von Levene und Jacobs[1]) aus Hefenukleinsäure durch partielle Hydrolyse in kristallinischer Form dargestellten Nukleoside Guanosin und Adenosin. Diese Substanzen wurden nierengesunden sowie gichtkranken Menschen nach purinarmer Ernährung intramuskulär injiziert, worauf die Mehrausscheidung an Harnsäure und Purinbasen gegenüber dem Durchschnitt der Vorperiode festgestellt wurde. Bei einigen der Versuche finden sich auch Angaben über den Bluthharnsäuregehalt unmittelbar vor und 6 Stunden nach den Injektionen.

Die zahlenmäßigen Ergebnisse dieser Versuche waren folgende:

1. Guanosinversuch am Gesunden.
   Mehrausscheidung 0,4 g Harnsäure = 75,6 % der Zufuhr.
   Blut-Harnsäure in 100 ccm vorher 2,2 mg, 6 Stunden später 2,1 mg.
2. Guanosinversuch am Gesunden.
   Mehrausscheidung 0,66 g Harnsäure = 126 % der Zufuhr.
3. Guanosinversuch am Leicht-Gichtkranken.
   Mehrausscheidung 0,60 g Harnsäure = 120 % der Zufuhr.
   Blut-Harnsäure in 100 ccm vorher 5,6 mg, 6 Stunden später 8,2 mg.
4. Adenosinversuch am Gesunden.
   Mehrausscheidung 0,37 g Harnsäure = 64,5 % der Zufuhr.
   Blut-Harnsäure in 100 ccm vorher 1,7 mg, 6 Stunden später 1,8 mg.
5. Adenosinversuch am Leicht-Gichtkranken.
   Mehrausscheidung 0,40 g Harnsäure = 69,6 % der Zufuhr.
   Blut-Harnsäure in 100 ccm vorher 4,7 mg, 6 Stunden später 7,4 mg.

Bei einem weiteren Guanosin- und einem Adenosinversuche an Schwer-Gichtkranken wurde überhaupt keine Mehrausscheidung an Harnsäure nach der Injektion beobachtet.

Bei dem Adenosinversuche 4 ist in der Thannhauserschen Veröffentlichung eine Harnsäure-Mehrausscheidung von 0,47 g = 81,7 % angegeben. Die Auswertung der von dem Autor in Tabellenform angeführten einzelnen Tageszahlen ergab indessen — unter Weglassung eines besonders hohen Harnsäurewertes des ersten Tages der Vorperiode — wie oben angegeben 0,34 g = 64,5 %. Entsprechend errechneten wir auf

---

[1]) P. A. Levene und W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 43 S. 3153 (1910).

Grund der Einzelzahlen des Versuches 5 (Adenosin) gegenüber der von Thannhauser mit 0,49 g = 85 % angeführten Mehrausscheidung eine solche von 0,40 g = 69,6 %.

Die beiden Guanosinversuche 2 und 3, in denen 126 bezw. 120 % der Zufuhr als Harnsäure im Urin wiedergefunden werden, erscheinen wenig geeignet für die Klärung der Frage, wieviel von dem in Form des Guanosins eingeführten Purin durch den Körper in Harnsäure umgewandelt wird, denn hier hat die Injektion offenbar noch auf irgendwelchem indirekten Wege eine Harnsäureausscheidung veranlaßt, und es bleibt ungewiß, wie groß diese Komponente ist.

Wir empfanden deshalb das Bedürfnis, durch weitere Versuche die Frage zu klären, ob nach intramuskulärer Einverleibung von Purinnukleosiden die Größe der Harnsäureausscheidung im Urin an den auf die Injektion folgenden Tagen auf eine glatte Überführung des Purinkörpers in Harnsäure schließen läßt. Wir wandten dabei unsere Aufmerksamkeit noch der Frage zu, wann die Harnsäure im Blute ihr Maximum erreicht und wie sich die Leukocyten verhalten.

Guanosin und Adenosin wurden nach den Originalvorschriften von Levene und Jacobs[1]) aus Hefenukleinsäure dargestellt. Indentifizierung der erhaltenen Produkte durch Bestimmung von Schmelzpunkt und optischem Drehungsvermögen. Das Ausgangsprodukt wurde uns in liebenswürdiger Weise von der Firma C. F. Boehringer & Söhne in Mannheim überlassen, wofür wir auch an dieser Stelle unsern Dank zum Ausdruck bringen.

Zur Technik der Darstellung der beiden Nukleoside sei erwähnt, daß sich die Temperatur von 185°, bei welcher nach den Angaben von Levene und Jacobs die Hydrolyse vorgenommen werden soll, auf ein Ölbad bezieht, in das der ganze Autoklav versenkt wird. Arbeitet man mit direkter Erhitzung und Temperaturablesung im Deckel des Autoklaven, so führt eine Erhitzung bis zu 185° zu einer zu weit gehen-

---

[1]) L. c. — Siehe auch Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. V, S. 489.

den Hydrolyse, es genügt vielmehr eine Temperatur von 135°, die während $3^1/_2$ Stunden innezuhalten ist.

Die Injektionsversuche wurden nach dem Vorgehen Thannhausers durchgeführt. Einige Tage vor den Versuchen wurden die Patienten unter Ausschluß von Fleisch mit Zulagen von Milch und Mehlspeisen ernährt, wodurch sich in allen Fällen eine leidliche Konstanz der täglichen Harnsäureausscheidungen im Urin während der Vorperiode erzielen ließ.

In dem orientierenden ersten Versuche wurden einem Patienten im Abstande von 4 Tagen zuerst ein Gramm Adenosin und dann ein Gramm Guanosin intramuskulär injiziert. Nach den Injektionen wurden die Urinportionen der nächsten 9 Stunden in 3 getrennten Anteilen von je 3 Stunden gesondert untersucht. Es ergab sich indessen bei keiner dieser Urinportionen ein hervorstechender Harnsäurewert, deswegen wurde bei den folgenden 3 Versuchen stets nur die 24stündige Harnmenge im ganzen analysiert.

Die Untersuchung des Blutes auf Harnsäure wurde nach dem Verfahren von Maase und Zondek[1]) vorgenommen und erfolgte vor den Injektionen und in 3stündigen Intervallen darnach. Zu denselben Zeiten wurden die Leukocytenverhältnisse festgestellt.

Adenosin wurde nur einmal injiziert, weil Erbrechen und störende Wirkungen auf den Kreislauf beobachtet wurden.

Der letzte Versuch diente lediglich zur Feststellung der Größe der Harnsäureausscheidung im Urin.

Differenzen bestehen bei den einzelnen Versuchen bezüglich der Art, wie das Guanosin in Lösung gebracht wurde. Leitete man nach der Vorschrift Thannhausers in die Soda enthaltende heiße Lösung Kohlendioxyd bis zur eben eingetretenen Entfärbung von Phenolphthalein ein, so fiel das Guanosin auch aus nur einprozentiger Lösung, also bei etwa 100 ccm Gesamtflüssigkeit, nach der Abkühlung auf Körpertemperatur wieder aus. Zwecks Verminderung des zu inji-

---

[1]) Münchener med. Wochenschr. Bd. 33 S. 1110 (1915).

zierenden Flüssigkeitsvolumens wurde bei zwei Versuchen Piperazin zugesetzt und dabei die Beobachtung gemacht, daß dieses nur bei gleichzeitiger Gegenwart von Alkalikarbonat die Lösung des Guanosins in nennenswerter Weise befördert. Da von anderer Seite eine schwache Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach Piperazinzufuhr beobachtet worden ist, wurde dieses im letzten Versuche wiederum fortgelassen und das Guanosin dadurch in Lösung gehalten, daß die Flüssigkeit durch Soda gegen Phenolphthalein noch schwach alkalisch war.

Harnsäure und Basenstickstoff im Harn wurden nach Krüger und Schmid bestimmt. (Stets Doppelanalysen.)

Versuch 1.

Patient R.. 25 Jahre, 51 kg, Hysterie, Nieren gesund, im Urin kein Albumen.

Versuchs- Tag	Versuchs- Stde.	Urinmenge	Spez. Gew.	Ges.-N i. Harn	Harnsäure im Harn	Basen-N i. Harn	Uhrzeit	mg Harnsäure in 100 ccm Blut	Leukocyten	Temperatur mrg.	Temperatur abd.
					Vorperiode.						
1.		900	1020	8,16	0,369	0,005				37,3	37,0
2.		905	1014	6,46	0,327	0,004				36,1	37,1
3.		675	1022	6,99	0,384	0,005				36,0	37,1
					Adenosin-Hauptperiode Am 4. Tage 9 Uhr vorm. 1,0 g Adenosin intramuskulär.						
4.	7 v.–12	720	1007	2,28	0,084	0,006	9 v.	2,1	7000		
	12–3 n.	395	1009	1,69	0,084	0,002	12 m.	2,5	7500		
	3 n.–6 n.	160	1011	0,88	0,054	0,001	3 n.	3,1	13800		
	6 n.–7 v.	360	1016	3,02	0,087	0,002					
	Summe	1635		7,87	0,309	0,011				36,0	36,3
5.		530	1021	5,97	—	0,002	12 m.	3,0	7900	36,4	37,1
					Zwischenperiode.						
6.		405	1027	5,73	0,318	0,003				36,4	37,4
7.		550	1027	6,86	0,324	0,003				36,4	36,3
8.		1280	1016	7,68	0,306	0,007				36,4	37,3

Versuchs- Tag	Stde.	Urinmenge	Spez. Gew.	Ges.-N i. Harn	Harnsäure im Harn	Basen-N i. Harn	Uhrzeit	mg Harnsäure in 100 ccm Blut	Leukocyten	Temperatur mrg.	abd.
					Guanosin-Hauptperiode. Am 9. Tage 11 Uhr vorm. 1,0 g Guanosin intramuskulär.						
9.	7 v.–11	440	1010	1,88	0,072	0,003					
	11–2 n.	550	1009	1,66	0,084	0,008	11 v.	3,4	6000		
	2 n.–5 n.	470	1007	0,71	0,054	0,002	2 n.	4,4	12000		
	5 n.–7 v.	910	1009	3,64	0,153	0,003	5 n.	3,1	10500		
	Summe	2370		7,89	0,363	0,016				36,2	37,6
10.		840	1017	8,14	0,363	0,005				37,3	37,3
					Nachperiode.						
11.		595	1022	8,71	0,291	0,004				36,8	37,4

Adenosin: Harnsäure-Tagesdurchschnitt der Vorperiode 0,369. Die Harnsäureausscheidung am Injektionstage blieb hinter diesem Werte zurück. Vom nächsten Tage ist der Harnsäurewert verloren gegangen. Lösung des Adenosins in 22 ccm Wasser.

Guanosin: Harnsäure-Tagesdurchschnitt der Zwischenperiode 0,316. U-Mehrausscheidung während der Hauptperiode 0,094. Da 1,0 Guanosin 0,592 Harnsäure entspricht, beträgt die Mehrausscheidung an Harnsäure 17,8 % der Zufuhr.

Versuch 2.

Patient M., 21 Jahre, 64 kg, chronische Lungentuberkulose, Nieren gesund, im Urin kein Albumen.

Vers.-Tag	Urinmenge	Spez. Gew.	Ges.-N i. Harn	Harnsäure im Harn	Basen-N i. Harn	Uhrzeit	mg Harnsäure in 100 ccm Blut	Leukocyten	Temperatur mrg.	abd.
				Vorperiode.						
1.	2010	1018	12,95	0,357	0,009				36,4	37,0
2.	2045	1013	9,30	0,315	0,006				36,1	36,4
3.	1250	1022	7,09	0,273	0,005				36,4	36,8
4.	1800	1019	9,08	0,279	0,014				36,5	37,1
				Hauptperiode. Am 5. Tage 9 Uhr vorm. 1,0 g Guanosin intramuskulär.						
						9 v.	2,8	10400	36,5	
5.	1580	1012	7,08	0,486	0,017	12 m.	2,9	13600	36,5	
						3 n.	2,1	15000	37,1	
6.	1455	1022	9,58	0,411	0,009				36,7	37,2

Vers.-Tag	Urin-menge	Spez. Gew.	Ges.-N i. Harn	Harnsäure im Harn	Basen-N i. Harn	Uhrzeit	mg Harnsäure in 100 ccm Blut	Leukocyten	Temperatur mrg.	Temperatur abd.
				Nachperiode.						
7.	2490	1014	10,29	0,309	0,010				36,0	36,6
8.	1900	1013	7,19	0,198	0,009				36,6	36,8
9.	2065	1018	11,14	0,276	0,006				36,3	36,3
10.	1800	1015	9,58	0,264	0,015				35,8	36,1
11.	1345	1021	8,39	0,270	0,009				35,9	36,4

Harnsäure-Tagesdurchschnitt der Vorperiode 0,306. Harnsäure-Mehrausscheidung während der Hauptperiode 0,285. Da 1,0 Guanosin 0,592 Harnsäure entspricht, beträgt die Mehrausscheidung an Harnsäure **53,9 %** der Zufuhr.

Lösung des Guanosins in 90 ccm Wasser unter Zusatz von etwa 20 Tropfen Sodalösung und Einleitung von Kohlendioxydgas bis zur schwachen Rosafärbung mit Phenolphthalein.

Versuch 3.

Patient G., 43 Jahre, 58 kg, chronische Lungentuberkulose, Nieren gesund, im Urin kein Albumen.

Vers.-Tag	Urin-menge	Spez. Gew.	Ges.-N i. Harn	Harnsäure im Harn	Basen-N i. Harn	Uhrzeit	mg Harnsäure in 100 ccm Blut	Leukocyten	Temperatur morg.	Temperatur abends
				Vorperiode.						
1.	1000	1025	10,23	0,405	0,005	—	—	—	36,7	36,6
2.	1905	1017	13,49	0,390	0,010	—	—	—	36,1	36,3
3.	900	1022	7,57	0,285	0,004	—	—	—	36,4	36,4
4.	1125	1024	10,01	0,489	0,007	—	—	—	35,7	36,7
5.	1900	1013	9,85	0,393	0,011	—	—	—	36,2	37,1
				Hauptperiode. Am 6. Tage, 10 Uhr vorm. 1,0 g Guanosin intramuskulär.						
						10 v.	3,3	13600	36,5	
6.	1850	1019	10,50	**0,609**	0,010	1 n.	3,6	16400	36,0	
						4 n.	3,4	15400	36,4	
7.	1260	1016	9,27	**0,486**	0,004	—	—	—	**39,2**	**38,2**
8.	880	1027	12,46	**0,498**	0,011	—	—	26000	36,4	36,6
				Nachperiode.						
9.	840	1025	8,47	0,309	0,005	—	—	—	36,6	36,5
10.	1150	1026	10,15	0,411	0,003	—	—	—	36,0	36,5
11.	1625	1024	6,83	0,228	0,014	—	—	—	36,7	37,0

Harnsäure-Tagesdurchschnitt der Vorperiode 0,392. Harnsäure-Mehrausscheidung während der Hauptperiode 0,417. Da 1,0 Guanosin 0,592 Harnsäure entspricht, beträgt die Mehrausscheidung an Harnsäure 78,8 % der Zufuhr.

Lösung des Guanosins unter Zusatz von 1,0 Piperazin (ohne Alkali) in 60 ccm Wasser.

Versuch 4.

Patient L., 52 Jahre, 57 kg, Schwellung der Hand-, Knie- und Fußgelenke. Arthritis chronica. Nieren gesund, im Urin kein Albumen.

Vers.-Tag	Urin-menge	Spez.-Gewicht	Ges.-N i. Harn	Harnsäure i. Harn	Basen-N i. Harn	Temperatur morgens	Temperatur abends
			Vorperiode.				
1.	1015	1023	9,52	0,483	0,019	36,8	37,3
2.	1245	1019	10,31	0,537	0,021	36,9	37,5
3.	963	1018	7,73	0,402	0,021	37,1	37,6
4.	965	1023	9,18	0,486	0,022	36,7	37,1
5.	1195	1018	10,53	0,585	0,011	36,7	37,5
			Hauptperiode.				
			Am 6. Tage, 7.30 vorm. 1,0 g Guanosin intramuskulär.				
6.	920	1021	8,51	**0,678**	0,042	36,8	**39,1**
7.	1130	1017	10.86	**0,600**	0,029	37,4	37,5
			Nachperiode.				
8.	840	1019	8,73	0,543	0,026	37,2	37,3
9.	700	1022	7,73	0,441	0,021	36,9	37,5*
10.	700	1022	7,73	0,441	0,021	36,7	37,9*
11.	1000	1018	8,18	0,495	0,018	36,8	38,2
12.	1275	1015	7,62	0,468	0,020	37,1	38,2
13.	1030	1014	6,16	0,465	0,031	37,1	37,4

* Urin in einer Portion untersucht.

Harnsäure-Tagesdurchschnitt der Vorperiode 0,499. Harnsäure-Mehrausscheidung während der Hauptperiode 0,280. Da 1,0 Guanosin 0,592 Harnsäure entspricht, beträgt die Mehrausscheidung an Harnsäure **53,0 %** der Zufuhr.

Lösung des Guanosins in 90 ccm Wasser unter Zusatz von ca. 1 ccm konz. Sodalösung und Einleiten von Kohlendioxydgas bis zur schwachen Rosafärbung mit Phenolphthalein.

Die Guanosin-Injektionen werden von den Versuchspersonen verschieden vertragen. Die Patienten 1 und 2 empfinden kaum irgendwelche subjektiven Beschwerden, während Patient 3 über sehr heftige Schmerzen an der Injektionsstelle klagt,

3 Tage lang nicht auf der injizierten Seite liegen kann und die Gegend der Einspritzung sogar noch nach 3 Wochen als druckempfindlich bezeichnet. Patient 4 gibt an, etwa 2 Tage lang geringe Schmerzen gehabt zu haben. Entsprechend war in den ersten beiden Fällen keine wesentliche Temperaturerhöhung zu beobachten, dagegen zeigte Fall 3 am Tage nach der Einspritzung hohes Fieber und Fall 4 eine einmalige steile Fieberzacke am Injektionstage selbst.

Leukocytenzahlen und Harnsäuregehalt des Blutes zeigen nach den Injektionen einen mäßigen Anstieg, der schon nach 6 Stunden seinen Höhepunkt überschritten hat.

Die Harnsäureausscheidung im Urin ist am Tage der Injektion des Guanosins selbst und an den folgenden 1 bis 2 Tagen in allen Fällen erhöht. Läßt man für die Berechnung die Möglichkeit unberücksichtigt, daß Harnsäure als indirekte Folge der Guanosin-Injektionen gebildet werden und in den Urin gelangen kann und bezieht die ganze Mehrausscheidung lediglich auf den Umsatz des zugeführten Nukleosids, so ergibt sich aus den 4 Versuchen ein Wiedererscheinen von

17,8 % bzw. 53,9 % bzw. 78,8 % bzw. 53,0 %

des einverleibten Purinkörpers als Harnsäure. Der höchste Wert von 78,8 % bezieht sich aber auf denjenigen Fall, bei dem die Injektion außerordentlich starke entzündliche, mit hohem Fieber einhergehende Reaktion hervorgerufen hat, so daß wir unbefangen diesen hohen Wert nicht einwandsfrei als rein exogen anerkennen können. Ähnliche Bedenken ließen sich auch noch für einen anderen Versuch ins Feld führen, wenngleich die Reaktion auf die Injektion nicht so stark ausgesprochen war. **Auf jeden Fall aber sprechen für einen quantitativen, sich innerhalb weniger Tage vollziehenden Umsatz diese Versuche nicht.**

Herrn Professor Dr. Th. Brugsch danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und das Interesse, das er ihr bei der Ausführung gewidmet hat.

Lebenslauf.

Am 22. Februar 1888 wurde ich als Sohn des Königlichen Kommerzienrats Julius Rother und seiner Ehefrau Bertha geb. Bienwald zu Liegnitz in Schlesien geboren. Ich bin evangelischer Konfession. Ostern 1906 erhielt ich das Zeugnis der Reife des Städtischen Gymnasiums meiner Vaterstadt. Nachdem ich ein Semester lang französische Sprachstudien in Grenoble getrieben hatte, widmete ich mich dem Studium der Chemie an den Universitäten in München, Berlin und London. Das chemische Verbandsexamen legte ich in Berlin ab und wurde ebendort am 5. Juli 1911 auf Grund einer experimentellen Arbeit über den Einfluß von Substituenten auf die Merkurierbarkeit des Aminobenzols nach bestandenem Examen rigorosum zum Dr. phil. promoviert. 1911/12 genügte ich meiner Militärpflicht als Einjährig-Freiwilliger bei der Funkerkompagnie des Telegraphenbataillons Nr. 1 in Berlin. Einem lange gehegten Wunsche folgend, nahm ich nunmehr noch das Studium der Medizin auf, hatte nach zwei Semestern das medizinische Vorexamen bestanden und bereits zwei weitere klinische Semester absolviert, als der Krieg ausbrach. Während desselben war ich als Leutnant der Reserve ununterbrochen im Dienste der Nachrichtentruppe im Felde und bekleidete zuletzt die Stelle eines Divisionsnachrichtenkommandeurs. Ich wurde mit dem Eisernen Kreuze II. und I. Klasse ausgezeichnet. Im Wintersemester 1918/19 und im Frühjahrs-Zwischensemester 1919 beendete ich das medizinische Studium und bestand am 11. Juli 1919 die ärztliche Hauptprüfung mit dem Prädikate „Sehr gut“. Das praktische Jahr erledigte ich als Medizinalpraktikant an der Poliklinik der II. medizinischen Klinik der Charité in Berlin.
